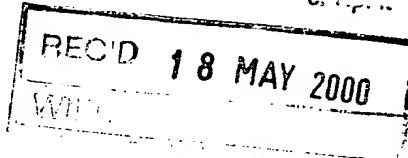


BUNDE~~R~~REPUBLIK DEUT~~R~~CHLAND

09 / 889930 EP00 / 569

PRIORITY DOCUMENT
 SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
 COMPLIANCE WITH
 RULE 17.1(a) OR (b)

EPO - Munich
DE**Bescheinigung**

Die Merck Patent GmbH in Darmstadt/Deutschland hat eine Patentanmeldung
 unter der Bezeichnung

"Lyophilisate mit verbesserter Rekonstituierbarkeit"

am 28. Januar 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole A 61 K und F 26 B der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 15. Februar 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 03 275.0

Hoiß

M rck Patent Gesellschaft
mit b schränkter Haftung

64271 D a r m s t a d t

**Lyophilisate mit verbesserter
Rekonstituierbarkeit**

Lyophilisate mit verbesselter Rekonstituierbarkeit

Die vorliegende Erfindung betrifft Lyophilisate mit verbesserter Lösungsgeschwindigkeit und Rekonstituierbarkeit sowie ein
5 Verfahren zu deren Herstellung.

Die Lyophilisation, das Gefriertrocknen, ist ein schon lang bekanntes und oft angewandtes Verfahren zur schonenden Haltbarmachung
10 bestimmter Substanzen, wie zum Beispiel temperaturempfindlicher Lebensmittel oder vor allem Medikamente. Hierbei werden die Substanzen in gefrorenem Zustand getrocknet und lassen sich bei Zugabe von Wasser oder eines anderen Lösungsmittels besonders
15 leicht wieder in den ursprünglichen Zustand versetzen. Bei diesem Verfahren werden im allgemeinen zunächst die Ausgangsprodukte auf Temperaturen bis zu -70° C tiefgefroren. Anschließend werden ihnen während des Trocknungsprozesses, der in druckfesten Behältern (Lyophilisatoren) unter Hochvakuum stattfindet, das Wasser
20 durch Sublimation entzogen, und man erhält die gefriergetrocknete Substanz.

25 Insbesondere wird die Lyophilisation für die Konservierung von empfindlichen Medikamenten eingesetzt. Denn vor allem bei Medikamenten ist es sehr wichtig, dass sie sich während der Lagerung nicht verändern, d. h. dass sich ihre Struktur nicht verändert, umlagert oder sogar zersetzt, was eine starke Beeinträchtigung im Hinblick auf ihre Wirksamkeit bedeuten würde.

30 Beim Gefriertrocknen besteht stets das Bemühen, eine möglichst große Menge an Wirkstoff in ein möglichst kleines Volumen einzubringen. Das führt dazu, dass oft Konzentrationen in der Nähe der Sättigungskonzen-

tration des Wirkstoffes eingesetzt werden. Dies ist für die Wirtschaftlichkeit der Prozesse notwendig.

5 In diesen Fällen kann jedoch oft nach durchgeföhrter Gefriertrocknung das Lyophilisat nicht partikelfrei rekonstituiert werden, so dass eine parenterale Applikation nicht mehr möglich ist. Dies ist zurückzuföhren auf Kristalle, die sich nach Überschreiten der Sättigungslöslichkeit durch das Abkühlen gebildet haben. Die Lösungsgeschwindigkeit von Kristallen ist deutlich langsamer als die amorph vorliegender Moleküle.

10 15 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein Verfahren zur Herstellung von Lyophilisaten, welche eine verbesserte Lösungsgeschwindigkeit aufweisen und sich partikelfrei rekonstituieren lassen, auch wenn sie nahe der Sättigungskonzentration dosiert werden, bereitzustellen.

20 25 Überraschend wurde gefunden, dass eine Erwärmung der bereits zum Gefriertrocknungsprozess fertig vorbereiteten Lösungen direkt am Gefriertrockner und eine rasche Abkühlung von dieser erhöhten Temperatur auf die Gefriertemperatur, Lyophilisate erzeugt, die die gewünschten vorteilhaften Eigenschaften erzielen.

30 35 Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von Lyophilisaten mit verbesserter Lösungsgeschwindigkeit, dadurch gekennzeichnet, dass man die bereits zur Lyophilisation abgefüllten entsprechenden Lösungen, welche vorher gegebenenfalls zur Beschleunigung der Lösung der Substanz erwärmt, filtriert - gegebenenfalls sterilfiltriert - und abgefüllt wurden, in den Gefäßen direkt am Gefriertrockner nochmals auf 30° bis 95°C erwärmt und

dann die Einfrierphase rasch von dieser erhöhten Temperatur auf die gewünschte tiefe Gefriertrocknungstemperatur durchführt.

5 Das Merkmal "rasch" bedeutet in diesem Zusammenhang einen Zeitraum von 10 Minuten bis 4 Stunden, vorzugsweise 30 Minuten bis 2 Stunden, ganz besonders bevorzugt 30 Minuten bis 1 Stunde.

10 Die gewünschte Gefriertrocknungstemperatur kann dabei bis zu -70° C betragen, vorzugsweise wird eine Temperatur von ca. -50° C angewandt.

15 Bei dem herkömmlichen Gefriertrocknungsprozess wird die Substanz oder der Wirkstoff zur Beschleunigung der Lösung erwärmt. Nach dem Lösen folgen bei einer Sterilherstellung, welche bei Medikamenten üblich ist, die Schritte der Sterilfiltration und der Abfüllung. Diese beiden Schritte können, je nach Größe des Ansatzes, einige 20 Stunden dauern. Die Lösungen kühlen dabei automatisch auf Raumtemperatur ab. Die Beschickung des Gefriertrockners geschieht dann somit bei Raumtemperatur und die Einfrierphase erfolgt darauf so schnell wie möglich von Raumtemperatur auf ca. -50° C .
25 Anschließend beginnt die Trockenphase am Gefriertrockner.

30 Bei dem erfindungsgemäßen Prozess nun erfolgen die Lösung, Filtration bzw. Sterilfiltration sowie die Abfüllung analog des bekannten Prozesses. Dann wird jedoch bei Raumtemperatur der Gefriertrockner mit den entsprechend vorbereiteten Gefäßen beschickt, und diese Gefäße (vials) im Gerät nochmals erwärmt auf $30^{\circ} - 95^{\circ}\text{ C}$.
35 Von dieser erhöhten Temperatur aus wird die Einfrierphase gestartet und so schnell wie möglich auf die gewünschte Gefriertemperatur gebracht. Die Trockenphase erfolgt dann wie üblich.

Durch das erneute Erwärmen der Lösungen wird die Sättigungslöslichkeit deutlich erhöht, was auf die Verkleinerung der Wassercluster zurückzuführen ist. Die erhöhte Löslichkeit führt somit zu einer verbesserten Hydratisierung. Beim raschen Abkühlen fehlt einerseits für die Wassermoleküle die Zeit, größere Cluster zu bilden, andererseits fehlt für die Wirkstoffmoleküle die Zeit, sich zu Kristallkeimen anzuordnen. Das erhaltene Produkt ist dementsprechend amorph und lässt sich partikelfrei rekonstituieren.

10

Die Erwärmung der Lösungen erfolgt auf Temperaturen von 30° bis 95° C, vorzugsweise werden Temperaturen im Bereich von 30° bis 70° C ausgewählt.

15

Durch den erfindungsgemäßen Prozess können also deutlich höhere Konzentrationen in ein Volumen eingebracht werden. Dadurch wird die Trocknungszeit vermindert und die Wirtschaftlichkeit der Prozesse erhöht.

20

Die so hergestellten Lyophilisate zeigen eine verbesserte Lösungsgeschwindigkeit, sie lassen sich partikelfrei rekonstituieren, obwohl sie nahe der Sättigungskonzentration dosiert werden können.

25

Gegenstand der Erfindung ist auch die Herstellung von Lyophilisaten der Substanz 2-Methyl-5-methylsulfonyl-4-(1-pyrrolyl)-benzoylguanidin-methansulfonat nach dem hier beschriebenen Verfahren (siehe Beispiel 1).

30

Diese Substanz (EMD 96785), die z.B aus der DE 4430861 bekannt ist, ist ein NHE-Inhibitor, welcher die Na^+/H^+ -Ionenpumpe in den Myocardzellen blockiert. Damit wird eine Übersäuerung der Zellen

35

beim Infarkt verhindert, die zum Absterben von Myocardgewebe führt.

5 Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, dass ein Fachmann die obige Beschreibung in weitestem Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

10

Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen und Veröffentlichungen sind durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt.

15

Beispiel 1

a)

20 Man löst 100 mg 2-Methyl-5-methylsulfonyl-4-(1-pyrrolyl)-benzoyl-guanidin-methansulfonat (ein NHE-Inhibitor) in 20 ml Wasser durch Erwärmen auf 40°C, um die Lösung zu beschleunigen. Anschließend wird die Lösung sterilfiltriert und in die für die Gefrier-trocknung geeigneten Gefäße (vials) abgefüllt. Dabei kühlte die 25 Lösung auf Raumtemperatur ab.

30 Der Gefriertrockner wird bei Raumtemperatur mit den vials beschickt, anschließend werden diese Gefäße nochmals erwärmt auf ca. 50°C. Dann wird innerhalb 1 Stunde von +50°C auf -50°C eingefroren. Die Trocknungsphase verläuft dann wie üblich.

35

Die so erhaltenen Lyophilisate sind amorph und lassen sich partikelfrei rekonstituieren.

b) Vergleichsbeispiel

Wieder werden 100 mg 2-Methyl-5-methylsulfonyl-4-(1-pyrrolyl)-
benzoylguanidin-methansulfonat in 20 ml Wasser unter Erwärmen
auf 40°C gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert und abgefüllt, wobei
die Lösung auf Raumtemperatur abkühlt.

Dann werden die Gefäße am Gefriertrockner von Raumtemperatur
innerhalb 1 Stunde auf -50°C gekühlt und eingefroren.

Bei diesem herkömmlichen Verfahren bekommt man schon während
der Lyophilisation eine Kristallbildung, was dazu führt, dass sich die
Lyophilisate bei der Rekonstitution nicht vollständig auflösen. Hier
musste, um ein zu a) vergleichbares Lyophilisat zu erhalten, die
Konzentration auf 50 mg / 20 ml reduziert werden.

Das aber bedeutet, dass bei dem erfindungsgemäßen Verfahren
eine höhere Konzentration des Wirkstoffes gewählt werden kann
und man dennoch Lyophilisate mit verbesserter Lösungs-
geschwindigkeit erhält.

25

30

35

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Lyophilisaten mit verbesserter Lösungsgeschwindigkeit, dadurch gekennzeichnet, dass man die bereits zur Lyophilisation abgefüllten entsprechenden Lösungen, welche vorher gegebenenfalls zur Beschleunigung der Lösung der Substanz erwärmt, filtriert – gegebenenfalls sterilfiltriert - und abgefüllt wurden, in den Gefäßen direkt am Gefriertrockner nochmals auf 30° bis 95°C erwärmt und dann die Einfrierphase rasch von dieser erhöhten Temperatur auf die gewünschte tiefe Gefriertrocknungstemperatur durchführt.
- 15 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Gefäße mit den Lösungen am Gefriertrockner auf 30° bis 60° C erwärmt werden.
- 20 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass Lyophilisate erhalten werden, die sich partikelfrei rekonstituieren lassen.
- 25 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass Lyophilisate der Substanz 2-Methyl-5-methylsulfonyl-4-(1-pyrrolyl)-benzoylguanidin-methansulfonat hergestellt werden.
- 30 5. Lyophilisate mit verbesserter Lösungsgeschwindigkeit, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Herstellung der Lyophilisate die bereits zur Lyophilisation abgefüllten entsprechenden Lösungen, welche vorher gegebenenfalls zur Beschleunigung der Lösung der Substanz erwärmt, filtriert oder sterilfiltriert und abgefüllt wurden,

in den Gefäßen am Gefriertrockner direkt nochmals auf 30° bis 95°C erwärmt und dann die Einfrierphase rasch von dieser erhöhten Temperatur auf die gewünschte tiefe Gefriertrocknungs-temperatur durchführt.

5

6. Lyophilisate der Substanz 2-Methyl-5-methylsulfonyl-4-(1-pyrrolyl)-benzoylguanidin-methansulfonat mit verbesserter Rekonstituierbarkeit, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Herstellung der Lyophilisate die bereits zur Lyophilisation abgefüllten entsprechenden Lösungen, welche vorher gegebenenfalls zur Beschleunigung der Lösung der Substanz erwärmt, filtriert oder sterilfiltriert und abgefüllt wurden, in den Gefäßen am Gefriertrockner direkt nochmals auf 30° bis 95°C erwärmt und dann die Einfrierphase rasch von dieser erhöhten Temperatur auf die gewünschte tiefe Gefriertrocknungstemperatur durchführt.

10

15

20

25

30

35

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Lyophilisate mit verbesserter Lösungsgeschwindigkeit und partikelfreier Rekonstitution, was durch
5 erneutes Erwärmen der bereits abgefüllten Lösungen direkt am Gefriertrockner auf 30° bis 95°C erreicht wird.

10

15

20

25

30

35

THIS PAGE BLANK (USPTO)